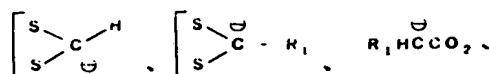


体を有する2～5個のメチレンラジカルからなる非反応性基からなる時から避けれ、その場合にそのキレート能をもつたポリ第3級アミンは対称の中心、平面または交番軸をもたないようなものであり、Xは0～5の整数である)を有するものからなる群から選ばれ；Mはリチウム、ナトリウム、ベリウム、マグネシウム、堿基、¹²水銀およびカドミウムからなる群から選ばれる金属であり；ZはC₁～C₃₀アルキル、C₄～C₃₀アリール、C₁～C₃₀アラルキル、C₈～C₃₀ナフテン、C₂～C₃₀アルケニル、C₂～C₃₀アルキニル、AlH₄、BH₄、AlH₃OR₁、AlH₂(OR₁)₂、AlH(OR₁)₃、BH₃OR₁、BH₂(OR₁)₂、BH(OR₁)₃、AlH₃N(R₁)₂、AlH₂[N(R₁)₂]₂、AlH[N(R₁)₂]₃、AlH₃Cl、R₁R'₂CCO₂、R₁-S-C(=O)-S-R₁、

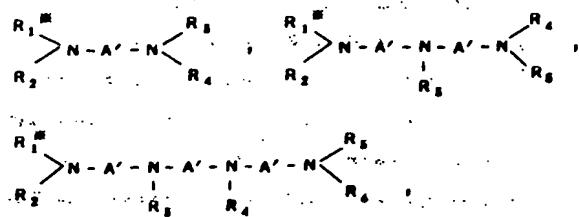


R₁R'₂CCO₂R₁、R₁R'₂CHCON(R₁)₂からなる群か

8

あり；R₂、R₃、R₄およびR₅はメチル基であり；Aは1～6個の炭素原子を含む1～2個の一価の置換体を有する2個のメチレンラジカルを含む非反応性基、またはシクロヘキシルラジカルおよびその置換アルキルまたはナフテン基等体、からなる群から選ばれ、たたしそのラジカルが後に隣接する位置にトランス型に置換原子に付着していくキレート性を有するポリ第3級アミンが対称の中心、平面または交番軸をもたず、Xが2である第(1)項に記載の光学活性ジアミンおよびトリアミンキレート化合物。

(4) 光学活性キレート化合物において、そのキレート化合物が、Chel[■]-M-ZmおよびChel[■]-MZmYnからなる群から選ばれ、そのChel[■]は一般式：

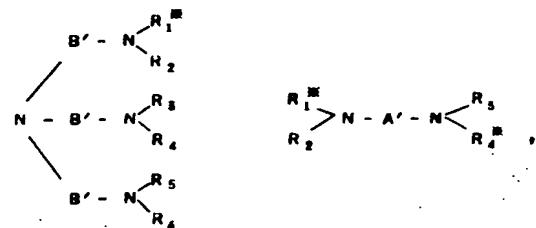


ら選ばれる反応性アニオンであり；mはMの原子価に応じて1または2であり、nはjまたは1であり；Yはハロゲン化物、アルコキシド、第2級アミドおよびメルカプチドのような不活性アニオンであり；■は光学活性を示すことを特徴とする前記の光学活性キレート化合物。

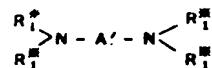
(2) R₁がC₁～C₂₀ヒドロカルビルラジカルであり；R₂、R₃、R₄、R₅およびR₆は1～4個の炭素原子をもつ同一または異なるアルキルラジカルであり；Aは1～10個の炭素原子を含む1～5個の一価の置換体を有する2～5個のメチレンラジカルを含む非反応性基、またはシクロヘキシルラジカルおよびその置換アルキルまたはナフテン基等体、からなる群から選ばれ、たたしこのラジカルが後に隣接する位置にトランス型で置換原子に付着していくキレート性を有するポリ第3級アミンが対称の中心、平面または交番軸をもたず、Xは2または3である第(1)項に記載の光学活性キレート化合物。

(3) R₁がC₁～C₂₀のヒドロカルビルラジカルで

4



および

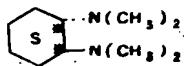


(ただし式中R₁[■]は置換原子から置換原子でも無以上は離れていない、少なくとも1個の光学分離された不整炭素原子を有するC₄～C₂₀のヒドロカルビル基であり、A'は2～5個のメチレンラジカルを含む非反応性基または脂環ラジ

カルおよび5～7員の環状構造をもつこれらの
低級アルキルまたはナフテン誘導体であり、尤
たしそのラジカルは環に隣接する位置で導電基
子に付着しており、R'は2～5個のメチレンラ
ジカルを含む非反応性基であり、R₂～R₆は第
(1) 項に記載したとおりである。

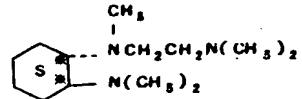
を有する各群から選ばれ、M、Z、n、mおよ
びYは第(1)項に記載したとおりである前記の光
学活性キレート化合物。

(6) Chel⁴ が



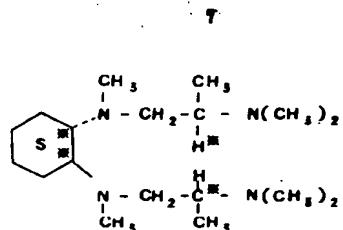
である第(1)項に記載の光学活性キレート化合物。

(6) Chel⁵ が



である第(1)項に記載の光学活性キレート化合物。

(7) Chel⁶ が



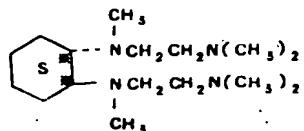
である第(1)項に記載の光学活性キレート化合物。

00 光学活性化合物を製造するための不整合合成法
において、

(a) 第(1)項および第(4)項に記載の化合物からな
る群から選ばれる光学活性キレート剤と無化合
したリチウム、ナトリウム、ベリリウム、マ
グネシウム、亜鉛、銅またはカドミウムからな
る金属群から選ばれる金属を成分とする有
機金属化合物。

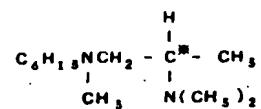
(b) プロキラル不饱和化合物と反応させる工
程からなることを特徴とする前記の不整合合成法。

02 プロキラル不饱和化合物がアルデヒド、ケト
ン、イミン、オキシムおよびヒドロゾンからな
る群から選ばれる。



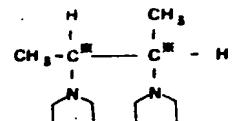
である第(1)項に記載の光学活性キレート化合物。

03 Chel⁷ が



である第(1)項に記載の光学活性キレート化合物。

04 Chel⁸ が



である第(1)項に記載の光学活性キレート化合物。

05 Chel⁹ が

る群から選ばれる第(1)項に記載の不整合合成法。

3発明の詳細な説明

本発明は不整合合成に関する。本発明の一態様において本発明は光学活性キレート化有機金属化合物をプロキラル (prochiral) 不饱和物質と反応せしめる不整合成法に関する。もう一つの態様において本発明は光学活性すなわちキラルな [Chiral] (手のある) キレート組成物群の生成に関する。

本発明の共同発明者の一人は選択された二官能性ルイス塩基と有機金属化合物とを複合して製造される物質の種々の組成物を米国特許第 3 4 5 1 9 8 8 号明細書中ににおいて開示しこの物質について特許を受けている。しかしながらこれらの化合物は光学活性ではない。

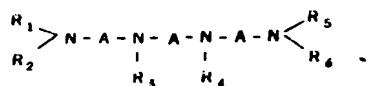
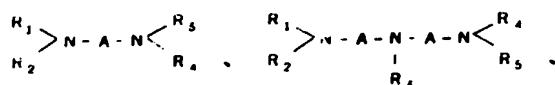
ノザキ (H. Nozaki) 、アラタニ (T. Aratani) およびトラヤ (T. Toraya) はテトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters) 第 4097 頁 (1968 年) においてスバルテイング・n-ブチル (sparteine-n-butyl) リチウムとベンズアルデヒドとから光学活性カルビノールを得る反応を示している。スバルテインは・ブルームトツ

特開昭49-55629 (4) プス (dicom tops) と呼ばれる植物中に生じる天然物でかつて唯一の絶対配置 (absolute configuration) でしか得られない。

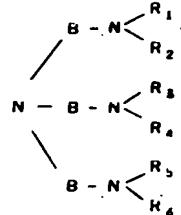
唯一の絶対配置のキラル・キレート剤を使用する際の問題点はその使用によつて唯一の光学異性体の生成が行なわれるとはいえられたものが所産のエナンチオマーまたはエビマーではないという点である。生物学的活性または医学的活性を有する化合物の合成においては、すべての所産のエナンチオマーまたはエビマーを製造しうることが絶対に必要である。この理由により、合成の光学活性キレート剤が好適であり多くの場合に所産の立体異性体の立体選択的な合成を行なうために必要である。(たとえはリチウムリチウムと結合した天然のスバルテインはベンズアルデヒドと反応して (+)-1-フェニル-1-ペンタノールを生じる。しかしながらその (-)-異性体を天然のスバルテインによるこの反応によつては製造しえない。) したがつて合成キレート剤の両光学異性体を用いしうることによつて断続な

不整中心の生じた生成物の一方または両方の光学対象体の合成が可能になる。さらにその合成の光学活性キレート剤は最高の立体特異性を与えるために特に適合したものとなりうる。

本発明による光学活性キレート化合物は Chel¹、M-Zm および Chel¹、M-ZmYn の一般式を有する。ただし式中 Chel¹ は



および



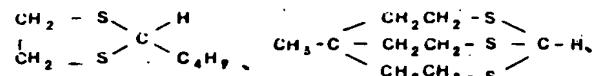
(ただし式中 R₁ は C₁ ~ C₂₀ のヒドロカルボラジカルであり; R₂、R₃、R₄、R₅ および R₆ は 1 ~ 7 個の炭素原子を有する同一または異なるアルキルまたはアリールラジカルであり; A は 1 ~ 10 個の炭素原子を含む 1 ~ 6 個の一価の置換体を有する 2 ~ 5 個のメチレンラジカルを含む非反応性基または "脂環ラジカル" および 5 ~ 7 個の環状構造を有するこれらの低級アルキルまたはオクテニル導体からなる群から選ばれその際にそのラジカルは環に接する位置で位置に付着してあり; また R₁ は 1 ~ 10 個の炭素原子を含む 1 ~ 5 個の一価置換体を有する 2 ~ 5 個のメチレンラジカルを含む非反応性基からなる群から選

物、アルゴキシド、第2級アミドおよびメルカプトのよりが不活性アニオンであり、 π は九字活性を示す。

好適な $M - Zm$ の非限定期としては
 LiC_4H_9 、 NaC_6H_5 、 $\text{LiCu}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$ 、 $\text{Mg}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$ 、
 $\text{Zn}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $\text{LiC}_6\text{H}_4\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $\text{Be}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$ 、 $\text{Cd}(\text{CH}_3)_2$ 、
 $\text{LiCH}_2\text{-CH=CH-C}_6\text{H}_5$ 、 $\text{LiC}\equiv\text{C-C}_1\text{H}_5$ 、
 $\text{LiCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}(\text{CH}_3))_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、
 $(\text{CH}_3)_3\text{CCH=CHNa}$ 、 $\text{LiCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 NaC_1H_7 、
 $\text{Ca}(\text{C}_7\text{H}_15)_2$ 、 LiC_5H_6 、 $\text{NaC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ 、
 $\text{LiCH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ 、 $\text{Cd}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ 、 $\text{LiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$ 、
 $\text{NaCH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ 、 LiAlH_4 、 NaAlH_4 、 $\text{LiAlH}_3\text{OCH}_3$ 、
 $\text{NaAlH}_3\text{OC}_6\text{H}_5$ 、 $\text{LiAlH}_2(\text{OC}_6\text{H}_5)_2$ 、 $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_{12}\text{H}_{25})_2$ 、
 $\text{LiAlH}(\text{OC}_4\text{H}_9)_3$ 、 $\text{NaBH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$ 、 $\text{LiAlH}_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、
 $\text{LiAlH}_2\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$ 、 $\text{NaAlH}(\text{N}(\text{C}_6\text{H}_{11}))_2$ 、
 $\text{LiAlH}_2\text{Cl}_2$ 、 NaAlHBF_3 が含まれる。

さらに化合物 (MZ) は少なくとも 1 個の金属置換される水素 (その pK_a は MSA-D スケールで 1.5 ~ 3.9 である (D.J.Cram 著 "Fundamentals of Carbocation Chemistry" Academic Press, New

17



ヒロール、シクロヘキサジエンなどが含まれる。

一般式 $MZmYn$ を有する化合物の好適な例としては CH_3MgCl 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgUCH}_3$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHBeSC}_2\text{H}_5$ 、
 $\text{CH}_3\text{ZnSCH}_3$ 、 $\text{C}_1\text{H}_2\text{CdOC}_1\text{H}_2$ 、 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{MgBr}$ 、
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgN}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgI}$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$ 、 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{CdBr}$ 、
 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{BeOC}_6\text{H}_5$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CuI}$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CuOC}_2\text{H}_5$ 、
 $\text{CH}_3\text{MgSCH}_3$ 、 $\text{CH}_3\text{ZnSC}_1\text{H}_2$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgOC}_6\text{H}_5$ 、
 $\text{C}_2\text{O}_4\text{H}_4\text{Zn} - \text{N} \begin{array}{c} \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_{11} \end{array}$ 、 $\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2\text{MgI}$ が含まれる。好適な光学活性キレート剤は上記の一般式をもつもので、式中その R_1 が $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ のビドロカルビルテジカルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は 1 ~ 4 個の炭素原子をもつ同一または異なるアルギルテジカルであり、 A は 1 ~ 10 個の炭素原子を含む 1 ~ 5 個の一価の直鎖基を有する 2 ~ 5 個のメチレンテジカルを含む非反応性基。または、シクロヘキシルテジカルを含むよ

り。好適な光学活性キレート剤は上記の一般式をもつもので、式中その R_1 が $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ のビドロカルビルテジカルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は 1 ~ 4 個の炭素原子をもつ同一または異なるアルギルテジカルであり、 A は 1 ~ 10 個の炭素原子を含む 1 ~ 5 個の一価の直鎖基を有する 2 ~ 5 個のメチレンテジカルを含む非反応性基。または、シクロヘキシルテジカルを含むよ

18

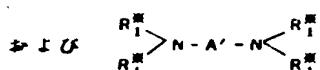
17

-205-

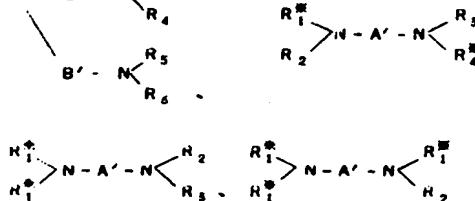
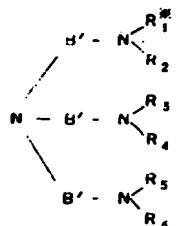
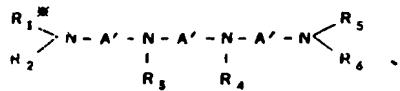
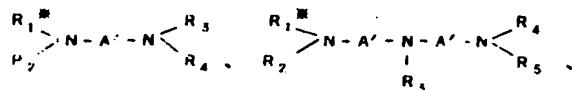
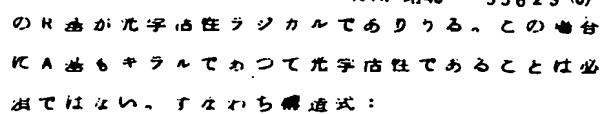
「その位数アルキルまたはナフテン誘導体」からなる群から選ばれ、そのラジカルは確に誘導する位置でトランス型に脂族以素に付着しているものであつてキレート能を有するポリ第3級アミンが対称の中心、平面またはらせん軸をもたず、またXは2または3である。

本発明による特に好適な光学活性キレート剤は上記の一般式を有するジアミンおよびトリアミンである。ただし上式中 R_1 は $C_1 \sim C_{20}$ のヒドロカルビルラジカルであり、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 はメチル基であり、A は「1～10個の炭素原子を含む1～2個の一純環構体を有する2個のメチレンラジカルを含む非反応性基」または「シクロヘキシルラジカル」および「六員環構造を有するその低級アルキルまたはナフテン誘導体」からなる群から選ばれ、そのラジカルが環に隣接する位置でトランス型に炭素原子に付着し、キレート能を有するホリカルアミンが対称の中心、平面または螺旋軸をもたず、X が2である。

さらに上記の一般式のすべてにおいて1個以上

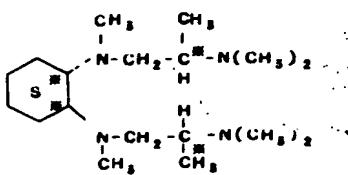
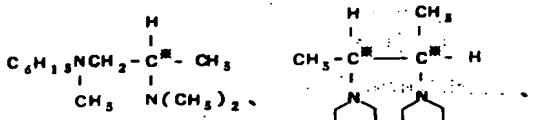
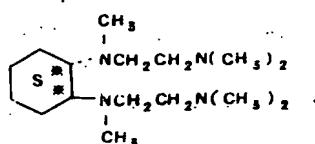
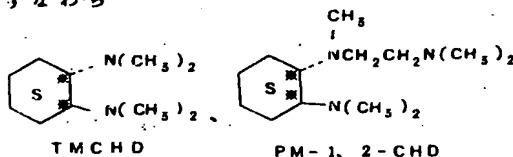


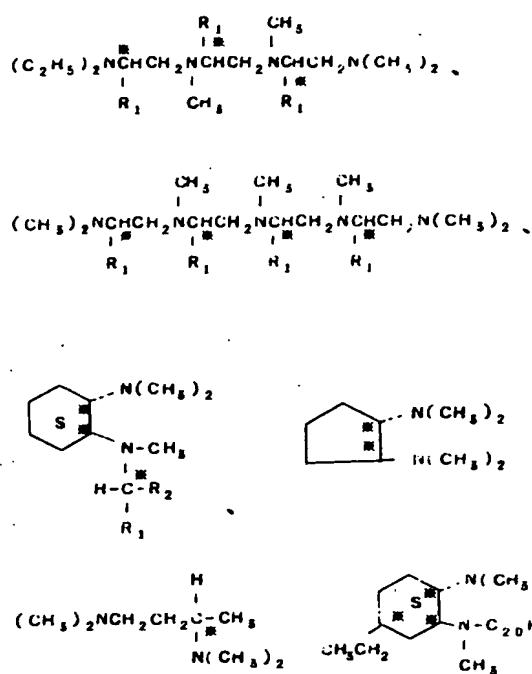
を有するキレート剤を本発明の一部としてここに特許請求しているが、ここで式中 R₁ は雄蕊原子から 4 個以内の端りにある炭素原子に少なくとも 1 個の光学分割された (resolved) 不整炭素原子を含む C₄ ~ C₂₀ のヒドロカルビル基であり、A' は "2 ~ 3 個のメチレンラジカルを含む非反応性基" または "脂環ラジカル" および "5 ~ 7 員環構造を有するそれらの低級アルキルまたはナフテン誘導体" であり、そのラジカルは基に隣接する位置で雄蕊原子に付着しており、B' は 2 ~ 3 個のメチレンラジカルを含む非反応性基であり、R₂ ~ R₆、M₁、Z、m、n および Y はすでに定義されたどおりである。明らかにそのキレート剤は、複数の端りがアミンキレート剤が対称の中心、平面または反対側を有しない限り一側以上の光学活性基を含みうる。対称を構造において光学不活性の R 基はメチル基である。



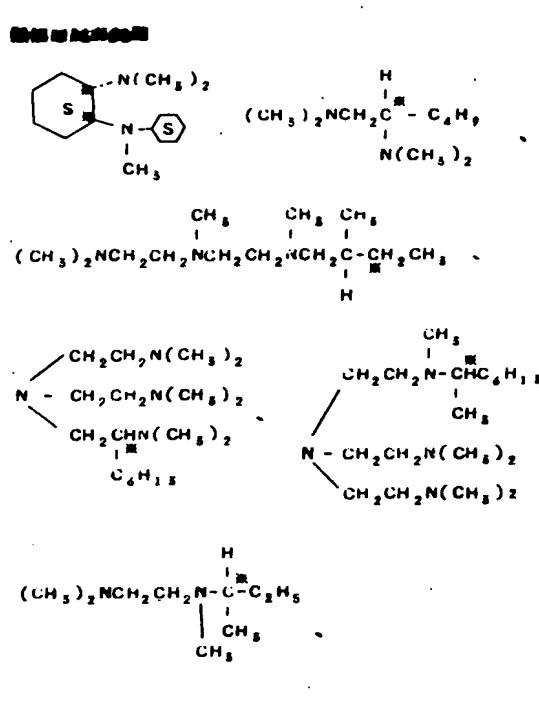
20

本发明で示される光学活性キレート剤の好適な
非吸定則には次の構造式を有する化合物が含まれ
る。すなわち

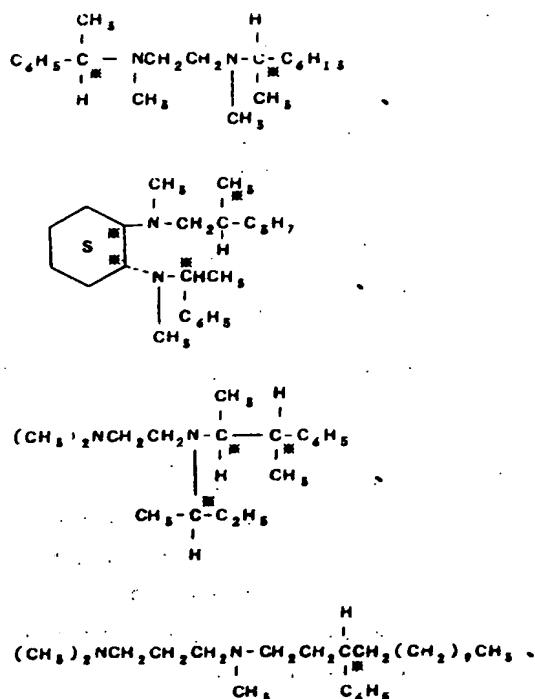




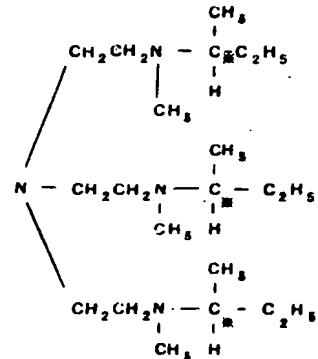
TM-2, 3-SD



28



24



上文中に発明されたよう (1, 2-シクロヘキサンジアミン (DACH) から誘導される光学活性キレート化合物は光学活性 DACH から製造されるが、その光学活性 DACH は中性の (-)-酒石酸塩を経てラセミ型のトランス-DACH を光学分離することにより先ず (-)-DACH を得たものである。この光学分離は先行技術 (R.G.Aasperger and C.F.Liu, "Inorganic Chemistry", 第4章第 1492 頁 1965 年) で既知であり、その (-)

TM-5

D A C H は次にエシュワイラー・クラーク (Eeschweiler-Clarke) 由し H. T. Clarke, H. B. Gillespie and S. Z. Weissbaus, "J. Am. Chem. Soc." 第 55 卷第 4571 号 (1933 年) を経てメチル化され、(-) N,N,N',N'-テトラメチルシクロヘキサンジアミン ((--)-TMCHD) となりうる。

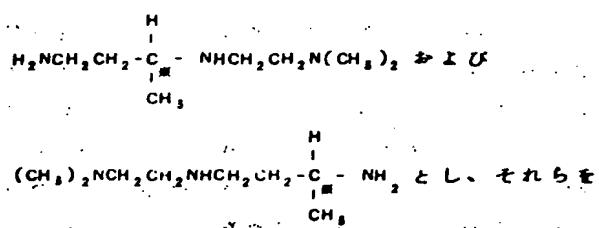
(-) D A C H の中性 d - 酒石酸塩を分離した後に残る母液から、そこにさらに等量の d - 酒石酸とエタノールとを加えることにより (+) D A C H の酸性 d - 酒石酸塩を沈殿させることか先行技術 (F. M. Jager and L. Bljkerk, "Proc. Akad. Sci. of Amsterdam" 第 40 卷第 12 号 (1937 年) で知られている。光学的純度の低いこの (+) D A C H の中性 d - 酒石酸塩を次に (+) D A C H · 2HCl を酸化させ、その (+) D A C H · 2HCl を水から分別結晶化させるとさらに光学純度の高い (+) D A C H · 2HCl が得られる。この方法は極めて効率が高くまた光学的な収率も極めて高い。

(-) D A C H の d - 酒石酸塩を分離した後に残った塩基性化された母液から回収されたは光学的

27

年) において分離剤として d - 酒石酸を用いるとラセミ体の 1, 2 - プロパンジアミンをその光学対象体に分離しうることが知られている。その (+) および (-) 対象体を得ることが可能であつて次にそれらをエシュワイラー・クラーク反応によつてメチル化し TM - 1, 2 - PD (N, N, N', N' - テトラメチル - 1, 2 - プロパンジアミン) となしうる。

さらに高級を同族体すなわちトリアミンをも発発原料としての光学活性 1, 2 - プロパンジアミンの使用により製造しうる。すなわちそのジアミンを 1 当量の n - アルチルリチウムと反応させてモノ - リチオアミドとし焼いてそれを $(CH_3)_2NCH_2CH_2Cl \cdot HCl$ と反応させて



28

特開 昭49- 55629 6, 残留するが光学的純度の D A C H から高光学的純度および高化学的純度の (+) TMCHD を得るには、その不純な (+) D A C H をそのまままたは脱水高沸液から比重深く加熱しながら分別結晶化せねばよいことが見出された。

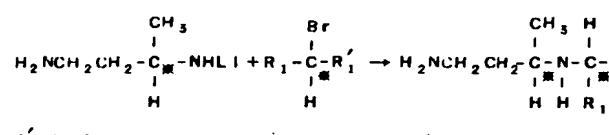
さらに光学的純度が極めて高く光学的純度も高い (+) TMCHD をそのまま (+) D A C H から脱水するに付、全体をメチル化し、焼いて脱水高沸液から (+) TMCHD の無機リチウム塩キレート化合物を分別結晶化させることによりて可能であることが見出された。この方法は、(+) D A C H を酸性 d - 酒石酸塩として焼いて二塩基塩の分別結晶化およびそれに焼くメチル化を併せて行なう方法と比べてはるかに効率が高く (+) TMCHD の光学的および化学的収率は改善される。

上述の D A C H から誘導されない光学活性キレート化合物は他の好適な光学活性ポリアミンから製造される。たとえば先行技術 [Francis P. Dwyer, Francis L. Garvan and Alfert Shulman, "J. Am. Chem. Soc." 第 81 卷第 290 号 (1959)

28

次にエシュワイラー・クラーク反応によつてメチル化しうる。

あるいは、光学活性の 1, 2 - プロパンジアミンまたはその共役塩基をハロゲン化物またはトリル化物のような置換性基を含む光学活性有機化合物と反応させることにより塩基に付着した別の不整中心をもつ生成物を得ることができる。そのような反応の一例を以下に示す：



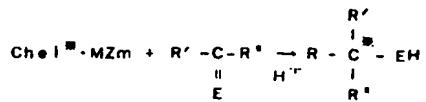
この方法を繰返すことによりさらに不整中心をキレート性ポリアミンに導入しうる。結果、エシュワイラー・クラーク反応によつて本発明による N - パーバーアルキル化された光学活性なキレート性ポリアミンが得られよう。上記の方式の拡張と変更とは当業界の熟練者には明白である。

キレート剤の M - Zm IC 対するモル比は約 1.0 : 1 ~ 1 : 1.0、好適には 2 : 1 ~ 1 : 2、さら

29

に好適には 1:1 である。

不純物基質に対する成電子反応を光学活性キレート化合物 (Chel⁺·M_{2m} または Chel⁺·M_{2m}Y_n) とプロキラル不純物との反応によって模式的に示す。



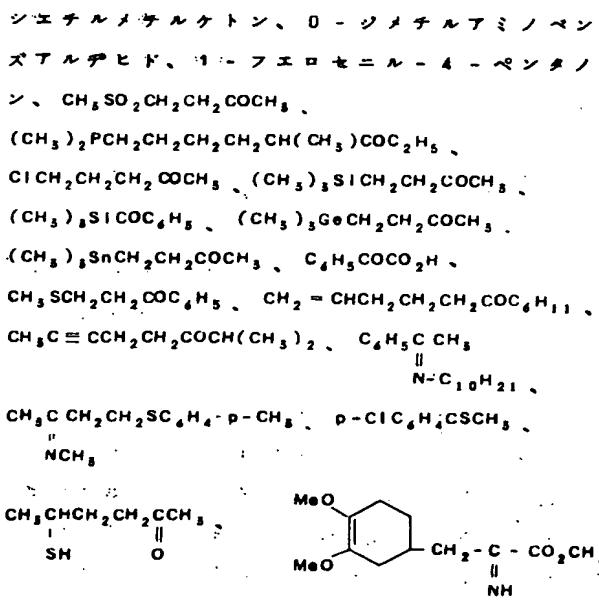
そのプロキラル化合物は、反応後にそれ自身光学活性となる官能基を持つ化合物であることが理解されよう。Z および m はすでに定義したとおりである。R' および (R')_n の構造は光学活性キレート化合物と反応の前後で互いに異なっている限り一般的ではない。Z が AlH_3Cl または $\text{BH}_2(\text{OR})_2$ のようなホウ素水素化基またはアルミニウム水素化基またはそれらの助導体である場合 (その場合に R は水素化物から得られる水素である) を除けば R は Z に類しい。R' および (R')_n は水素、アルキル、アリール、アルキル、アルカリーベン、ナフテンなどのような基であり、また R' および (R')_n はオレフィ

81:

ケトン、 α,β -不飽和カルボニル化合物などとえば $\text{RCH} = \text{CH} - \text{CO}_2\text{R}'$ または $\text{RCH} = \text{CH} - \text{CONR}'_2$ 、チオアルデヒド、チオケトン、イミン、オキシム、ヒドロゾン、セミカルバゾン、オサゾンおよび類似化合物が含まれる。プロキラル基質中の好適な官能基はアルデヒド、ケトン、イミン、オキシムおよびヒドロゾンからなる群から選ばれる。R' および (R')_n 基は臨界的ではないから若干の代表的な非限定的な例を例示の目的で以下に列挙する: ベンズアルデヒド、アセトフェノン、ベンジルモノオキシム、アチルアルデヒド、2-オクタノン、オクタデシルナフタルケトン、エチルシクロヘキシルケトン、メチルクロトネット、フルアルデヒド、フェニルスルホロアセトン、 β -アセチルビリジン、チオベンズアルデヒド、フェニルシクロヘキシルチオケトン、N-フェニルベンズアルドイミン、フェニルアセタールジイミン、メチル2-アセチルケトンオキシム、エチルビルベートフェニルヒドロゾン、グリコースフェニルオサゾン、3-ヒドロキシプロピルメチルケトン、2-エトキ

シ、アセチレン、エニテル、チオエーテル、第1級、第2級または第3級アミン、イミン、アミド、ケタール、アセタール、ヒドロキシル、チオール、ニトリル、スルホキシド、スルホン、ニトロ、エステル、カルボキシル、ハライド、ホスファイン、シラン、ゲルマイン (germane)、アルキルスズ (stannane) およびメタロセン (metallocene) のような官能基を 1 個以上含有しうる。過剰の M-Z_m が存在する場合に M-Z_m の反応が不整直子に 2 個の同一基を付着させたり、プロキラル中心における反応を防げたりしない限り M-Z_m は R' および (R')_n における若干の官能基と反応しうることは明白である。各 R' および (R')_n 基は通常的 30 以下の炭素原子を含み、基質がプロキラル化合物である限り、連結することによって環状構造を作り得る。E は O、S または一置換硫酸ラジカルに均等である。すなわちその不純和のプロキラル官能基はカルボニル、チオカルボニル、または不飽和イミノである。好適な不純和プロキラル基質には官能基をもつ化合物、たとえばアルデヒド、

82:



光学活性キレート化合物と不純和プロキラル基質との反応のためにいずれの不活性溶剤でも使用しうる。

この反応を Chel⁺·M_{2m} または Chel⁺·M_{2m}Y_n に不

83:

-209-

84:

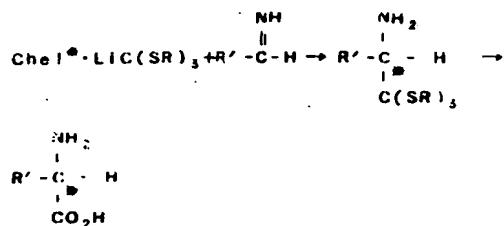
活性なども塗剤の存在下でても進行しうる。たとえば芳香族炭化水素は、その錠合体が芳香族化合物を金属化物化するほどに反応性である錠合以外には使用されうる。この場合には飽和炭化水素溶剤が好適である。その反応を好錠合などな濃度でも、すなわち $-100\sim+100$ ℃で行なうが一般には低濃度と見れば、 $-40\sim30$ ℃の範囲が好適である。

光学活性キレート化合物とプロキラル基質とのモル比はその光学活性キレート化合物中のおよびそのプロキラル基質中の反応基の数にもとづいて計算すると、10:1～1:10、好適には2:1～1:2の範囲、最も好適には約1:1である。

本発明における不飽合酸に使用されるうるその他
の光学活性キレート化合物にはそのアニオンが一
般式: $R - S - CH - SR$ および $(RS)_3C^{\oplus}$ をもつも

のが包含される。これらのラジカルを含む生成物を酸化してアルデヒドおよび酸となしうる。したがつて龙胆碱の-L-アミノ酸を次式のようにして

解説しきを：



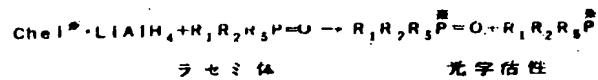
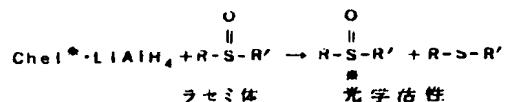
本発明にしたがつて医薬的価値またはその他の重要な生物学的性質をもつ周知の化合物を適正なプロキラル基質の選択によつて光学活性の形で製造しうる。これらの化合物にはオーテスオキシエフェドリン、1-エフェドリン、1-DOPA、1-エビネフリン、1-メントール、メフェニシン〔3-(O-トリルオキシ)-1,2-プロパンジオール〕、成績の糖の立体異性体、アラニン、フェニルアラニンおよびチロシンなどが含まれる。

本专利のもう一つの特徴は、キラル化合物の部分選元を経て光学活性のスルホキシドおよびホスフィノキシドおよびホスフィンを製造するため

85

8

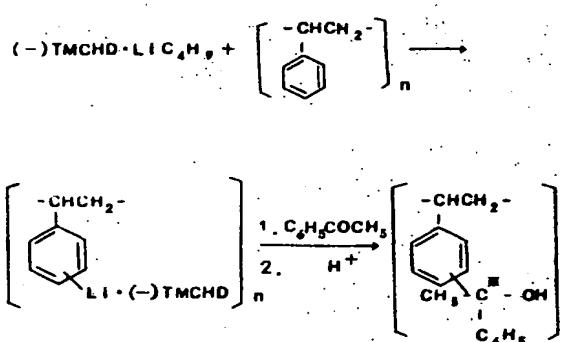
の光学活性のキレート化された銀台塗膜水素化物の作用に関する。本発明のこの特徴は次の方程式によって説明される。



本丸明のこの顕微の実験において $\text{Chel}^4 \cdot \text{LiAl}_4$ のラセミ体スルホキシドまたはホスフインオキシドに対するモル比は、完全な還元に到らぬようにしておばれる。一般にはその還元は完全還元の約 10~90%、好適には約 50% になるように行なわれ、回収される未反応のホスフインオキシドまたはスルホキシドは光学活性であることがわかる。

本研究のさらにもう一つの触媒は光学活性有機リチウムキレート、Chel[®]-LIR、を使用してポリマーを金属化合物化し、次にその光学活性キレー

ト化金属化ポリマーをプロキラル基質と反応させて光学活性官能基を有するポリマーを得ることである。一般的なポリマー金属化法は 1967 年 1 月 15 日出願の米国出願第 690076 号明細書の主題である。この発明のこの趣様はポリスチレンについて次のように説明される：



この光学活性金属化剤とポリマーのモノマー単位とのモル比は所望の機能性の程度に応じて広く変化しうるが、通常は約1:1000~1:1である。上文中 R_1 は $C_1 \sim C_{21}$ のアルキル、アリ

七

-210-

8

ール、アラルキル、ナフテニルまたはアルカリーラジカルからなる所から避けられる。

86 1

光学活性な (+)-および (-)-N, N, N', N'-テトラメチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン ((+)-および (-)-TMCHD) の製造

2 L の水に 55.5 · 5.9 (2 · 9.2 モル) の不純物 1, 2-シアミノシクロヘキサン (DACH) を加え、その溶液を約 60 分に加熱した。その温浴液に少量の 44.0 (2 · 9.2 モル) のローラー酒石酸を加えた。そのローラー酒石酸を加えている間にさらに 9.20 L の水を加えた。その最終反応混合物の温度は 9.0 °C であつた。その熱均質溶液に対して (-)-DACH · 酒石酸塩の少數の結晶核を加え、全体を徐々に室温に冷却し、室温に 2 日間放置し、さらに 2 日間 0 ~ -5 °C に冷却した。

さらに上述と全く同様にして 2 パックを製造した。次に 3 パック全部の DACH · 酒石酸塩を戻過し、残分を乾燥し全部で 54.2 g の重量を得た (第 1 収量)。

戻過母液をロータリーエバボレーターで濃縮し全容積を約 4 · 5 L とし、さらに酒石酸塩を沈降

88

40

させ、それを戻過して回収した。重量 26.7 g (第 2 収量)。その母液をさらに約 2 L まで濃縮するとさらに別の酒石酸塩が得られた。重量 1.8 g (第 3 収量)。

第 1 収量部分の DACH · 酒石酸塩 (重量 54.1 · 5 g) と 1 L の水とを 2 L の逐次抽出装置にかけた。十分な 5.0 M NaOH 溶液を加えてその混合物を複数回洗浄とし、その混合物を抽出物中にもはや DACH が認められなくなるまでベンゼン抽出した。ベンゼンを複数回洗浄 DACH から離さ、複数回洗浄 DACH を蒸留した。沸点 71 ~ 75 °C / 8 mm、重量 21.6 g、 $[\alpha]_{D}^{25} = -40.3^{\circ}$ (C = 5.25 · ベンゼン) が得られたがこれは 9.7% の光学純度に相当する。この値は $[\alpha]_{D}^{25} = -15.0^{\circ}$ (C = 0.26 / 0.20) の (-)-DACH · 2NaCl (文献 : R. O. Asperger and C. E. L. Liu, "Inorganic Chemistry", 第 4 版第 1 · 4 · 9 · 8 版第 1965 年、 $[\alpha]_{D}^{25} = -15.8^{\circ}$ (C = 0.2 g / 0.20 g H₂O)) を複数回アミンに転化し次に光学的に純粋な (-)-DACH が $[\alpha]_{D}^{25} = -45.4^{\circ}$ (C = 5 · ベンゼン) の純度を

もつことを測定して決定された。 (-)-DACH はベンゼン中において C = 5.871 ~ C = 4.00 g / 100 mL の範囲にわたってその比旋光度が濃度変化に対して比較的緩慢でないことがわかつた。すなわち $[\alpha]_{D}^{25} = -41.0^{\circ}$ (C = 5.871) : $[\alpha]_{D}^{25} = -4.20^{\circ}$ (C = 4.00) であつた。

第 2 収量部分の DACH · 酒石酸塩を第 1 収量部分の母液と同様に操作すると $[\alpha]_{D}^{25} = -35.6^{\circ}$ (C = 4.92 · ベンゼン) の (-)-DACH が 70% 得られた。このものは 8.0 · 6.9 の光学純度に相当する。

第 3 収量部分の DACH · 酒石酸塩を分離した後に濃縮する母液を第 1 収量部分の酒石酸塩について配液したと同様に操作し、54.0 g の濃縮生成物を得たが、それは $[\alpha]_{D}^{25} = +20.5^{\circ}$ を示し、その生成物が化学的純度であるとすれば 4.8 · 7.9 の光学純度に相当する。 [その場合のカーボンフタス ("carbowax") 2000 · 2500 カラムにおけるガスクロマトグラフィ分析でたった 1 つのビーカーしか示さなかつたがこの回収された (+)-DACH は化学的純度でなかつたことは以下において示す]

41 2

-211-

63

れる。】

光学的純度を (+) または (-) -DACH は 4.5 ~ 4.7% の結晶をもつがラセミ体は常温で液体である。したがつて *trans* -1, 2-ジアミノシクロヘキサンはラセミ混合体であり液体状からそのものの物質を注油器で分別結晶化させることによつて部分的に光学的純度をもつたとんど光学的純度にまでなしうる。[キラル化合物の異なる様の運動についての考察は文献 (Ernest L. Eliel 着 *Stereochemistry of "Carbon Compounds"*, McGraw-Hill, Inc., New York, 1946 年第 1, 2 章) を参照。]

部分的に光学的純度を DACH, をその液体物または炭化水素溶液から分別結晶化させて得たする方法はめい光学純度の (+) -DACH を得るための極めて巧妙な方法である。この方法は文献 (R. O. Asperger and C. E. Liu, "Inorganic Chemistry", 第 4 卷第 14 チ 2 回 1 ~ 6 チ 46) の方法と比べて著しく劣れてゐる。この文献の方法には (-) -DACH の右側面を分別した (+) -

4.8

の浴中に投入した。1 時間にわかつて浴槽を一回りすて供下させると第 2 回量の結晶が生じ、これを回収して精製した。この物質は $[\alpha]_{589}^{25} = +36.2^\circ$ ($c = 5.23$ ペンセン) すなわち $+8.7 \pm 5.4$ % の光学純度を示すの重さは 5.6 ~ 2.8 であつた。その母液は $[\alpha]_{589}^{25} = +8.22^\circ$ ($c = 5.09$ ペンセン) を示した。

その母液を古らに冷却してもそれが以上 (左) DACH の結晶は得られなかつた。前のバッタのほか +4.7% の (+) -DACH は -5.0° までも冷却すると結晶を析出し焼けたのであらから。この事態は直りであつた。むせら (左) の (+) -DACH が (+) -DACH が分別してあり、その不純物が過剰の (+) -DACH の分離を妨げたのであらと結論された。むせらしきがつて 1.1.217 g (3.0 ± 0.9 % の (+) -DACH, $[\alpha]_{589}^{25} = +8.22^\circ$ の (+) -DACH) を 1.5 ± 0.5 g の 95% エタノールと用いてエシワクイターフラワーク (E. I. C. Clarke, B. B. O'Leary, and B. C. Smith, W. Verashausen, U. S. Patent 2,384,745, 第 5,

指向 149- 55629 (左) DACH の前進行溶液を熱波させたの熱重石炭塩酸中にエタノールを添加して熱重石炭塩酸を沈殿させ、その (+) -DACH 熱重石炭塩酸をその二塩酸塩を結晶化し、水からその二塩酸塩を分別精製させ、最後に羽毛状のラセミ混合体から光学活性 (+) -DACH 二塩酸塩を手作業でつまみ出す操作が含まれる。

本発明の分別結晶化法を $[\alpha]_{589}^{25} = +20.3^\circ$ ($c = 0.05$ ペンセン) をもつ (+) -DACH の 5.40 g に応用した。この物質を 20 ml の定温浴中に熱かれたシユレンク (Schlenk) 管に入れ、19 日間にわかつて浴槽を徐々に 9° にまで下げて結晶を生じさせた。この熱れシユレンク管を駆倒させ固形物を母液から分別した。固形物を含むそのシユレンク管のアームを加熱し、溶解した (+) -DACH をビベットで管から取出した。それは $[\alpha]_{589}^{25} = +58.7^\circ$ ($c = 5.32$ ペンセン) を示し、9.4% の光学純度であつた。収量 1.37, 9 g が得られた。その母液、 $[\alpha]_{589}^{25} = +13.4^\circ$ ($c = 5.03$) の 3.51 g を新たにシユレンク管に入れ、9

4.9

5 卷第 457 チ 1955 年によつてメチル化した。得られた (+) -*trans*-1, 2-ジアミノシクロヘキサンジアミン ((+) -TMCHD) は $[\alpha]_{589}^{25} = +3.97^\circ$ (そのまま) すなわち $+9.8$ % の光学純度をもつてガスクロマトグラフィ分析で 7.0 ± 7.5 % の化学純度を示し、その重さは 1.53 ± 3 % であり、沸点は $7.0 \sim 7.30 / 4$ mm を示した。光学的純度を TMCHD 付近で $[\alpha]_{589}^{25} = \pm 17.2^\circ$ (そのまま)、4.8 ml, 8.8 ~ 8.9 g の 5.0 : $[\alpha]_{589}^{25} = \pm 52.9^\circ$ (2.0 ml, 5.51, 95% エタノール) および $[\alpha]_{589}^{25} = \pm 20.0^\circ$ ($c = 5.0$ g, 6, ペンセン) をもつて) すなわち、この母液を用いて (+) -TMCHD ($[\alpha]_{589}^{25} = +3.97^\circ$ (そのまま) の 1.50 g (約 2.1 モル) に對し 5.0 g のペシゼンをとび 2.0 ml (2.31 モル) の LIBE を加えた。次にさらに 5.0 ml のペシゼンを加えその精製後均質化を重複に 13 日間置き、浴槽を静の結晶を分離させ、それを乾燥して回収し、2.5 g のペシゼンを乾燥した (収量 4.5 ± 1.7 %)。この LIBE ラートを水に溶解し、此の

4.5

-212-

試料を NaOH で強塩基性にし、混合物をヘキサンで抽出して $\text{H}-\text{TMCHD}$ を LiBr キレートから回収した。その回収され $\text{H}-\text{TMCHD}$ の $[\alpha]_{589}^{25} = +15.45^\circ$ ($\text{C} = 5.60$, ベンゼン) すなわち $7.7 \cdot 2\%$ の光学純度を示し、ガスクロマトグラフィ分析によれば 9.9% の純度を示した。このように化学的にも光学的にも不純な TMCHD をリチウム塩とキレート化することによつて单一工程法で化学的にも光学的にも純度を高めうる。

例 2

ビーカー中に 0.199 (5ミリモル) の LiAlH_4 、 2.5ml のトルエンおよび 0.859 (5ミリモル) の $\text{H}-\text{TMCHD}$ ($[\alpha]_{589}^{25} = -17.2^\circ$ (そのまま)、すなわち 100% 光学的純度) を入れ、その混合物を室温で1時間攪拌した。その濁つた灰色の混合物を -80°C に冷却し、 1.209 (10ミリモル) のアセトフェノンを 10ml のトルエンに溶解した溶液を滴下しながら添加し、その間に反応混合物を $-70\text{--}80^\circ\text{C}$ に保つた。アセトフェノンの添加完了後にそ

67

を犠牲にして新たな中心を作ることと、なしに光学活性生成物を作りうることを明確に示している。その生成物の旋光の符号が原料の $\text{H}-\text{TMCHD} \cdot \text{LiAlH}_4$ と逆であり、そのキレート剤は不变のまま回収されて繰返し使用されたのであるから上記のこととは真実である。

例 3

例 2 に記載された一般的操作に續いて $\text{H}-\text{TMCHD} \cdot \text{LiR}$ および $\text{H}-\text{TMCHD} \cdot \text{LiR}$ キレートを用いて不整合成を行なうために種々の反応を行なつた。その光学活性キレート剤を生成物から完全に除くように特に留意した。旋光度はすべて 25°C で測定し、生成物の光学的純度として示された値は文献値の $\alpha_{\text{max}}^{\text{D}25}$ によるか真正試料に関する直接測定によつている。これらの実験の結果を次表にまとめておく。

の反応混合物を $-70\text{--}80^\circ\text{C}$ に約30分間保持し、次に 0°C まで自然に温まらせた。5mlの水を添加後、30mlの 1NHCl を添加した。液相を分離し、水相を 1.5ml のベンゼンで抽出した。混合液相を次に 1.5ml の 1NHCl 、 1.5ml の 10% NaHCO_3 溶液、 1.5ml の H_2O で抽出し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、最後にロータリーエバボレーターで蒸留した。ガスクロマトグラフィ分析によればその生成物は 9.2% の 1-フェニル-1-エタノールと 7.4% のトルエンとであつた。 $\text{H}-\text{TMCHD}$ は存在しなかつた。その生成物の光学活性度をバーキン・エルマー・モデル 141 のポラリメーターを用いて測定した。 $[\alpha]_{589}^{25} = +2.94^\circ$ ($\text{C} = 1.3 \cdot 1.4$, ベンゼン) であり、光学的純度が 1-フェニル-1-エタノールの真正試料と直接比較すると 6.3% の光学純度に相当する。その NMR および IR スペクトルは参照化合物と同一であつた。

上記の結果は光学活性キレート化リチウム化合物を親電子付加反応に使用して、一個の不整中心

48

68

-213-

キレート	基質	溶剤	生成物	1 表		光学純度
				[α] ₂₅ 589	589	
(-)-TMCHD-LiC ₆ H ₅	C ₆ H ₅ COH	ベンタノン	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{H})\text{C}_6\text{H}_5$	-1.8°	(C, 14.5, B ^a)	5.8
(-)-TMCHD-LiC ₆ H ₅	C ₆ H ₅ COH	ベンタノン	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{H})\text{C}_6\text{H}_5$	+2.96°	(C, 15.5, B ^a)	9.5
(-)-TMCHD-LiAlH ₄	C ₆ H ₅ COCH ₃ ^b	トルエン	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{H})\text{CCH}_3$	-1.07°	(C, 15.5, B ^a)	10.7
(-)-TMCHD-LiAlH ₄	C ₆ H ₅ COCH ₃ ^c	トルエン	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{H})\text{CCH}_3$	-1.17°	(C, 15.6, B ^a)	11.7
(-)-TMCHD-LiAlH ₄	C ₆ H ₅ COCH ₃ ^c	トルエン	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{H})\text{CCH}_3$	+1.75°	(C, 15.7, B ^a)	5.6
(+)-TMCHD-LiAlH ₄ ^d	C ₆ H ₅ COCH ₃ ^c	トルエン	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{H})\text{CCH}_3$	+1.06°	(C, 14.4, B ^a)	10.6

キレート	基質	溶剤	生成物	[α] ₂₅ 589	光学純度
(-)-TMCHD-LiAlH ₄	α -テトラロン	トルエン	α -テトラロール	-0.97° (C, 2.50, C ^b)	5.9
(-)-TMCHD-LiAlH ₄	β -テトラロン	トルエン	β -テトラロール	-2.52 (C, 7.8, C ^f)	8.2
(-)-TMCHD-LiAlH ₄	C ₆ H ₅ COCH ₃	トルエン	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{H})\text{CCH}_3$	-0.40 (C, 15.5, B ^a)	4.0
(-)-TMCHD-LiAlH ₄	C ₆ H ₅ COHD ^b	トルエン	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{D})\text{C}$	-0.16 (そのままで)	10.5
(-)-TMCHD-LiAlH ₄	C ₆ H ₅ COCOH ⁱ	トルエン	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{H})\text{CCH}_2\text{OH}$	+4.91 (C, 2.04, E ^h)	8.5
(-)-TMCHD-LiAlH ₄	HOCH ₂ CH ₂ COCH ₃ ^b	トルエン	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{H})\text{CCH}_3$	+5.54 (C, 4.05, E ^h)	>19.4
(-)-TMCHD-LiAlH ₄	HO(CH ₂) ₅ COCH ₃ ^b	トルエン	$\text{HO}(\text{CH}_2)_5\text{C}(\text{H})\text{CCH}_3$	+2.57° (そのままで)	?

(注)

B = ベンゼン

キレート：基質のモル比 = 1 : 2。

キレート：基質のモル比 = 1 : 4。

その (+)-TMCHD は $[\alpha]_{589}^{25} = +51.4^\circ$ (C 5.45, 95% EtOH) すなわち 97% の光学純度を示した。

旋光度は 17℃ で測定された。

C = クロロホルム

反応は室温で行なわれた。

E = 95% エタノール

ガスクロマトグラフィ分析による不純物補正を行なうと約 30% の光学純度である。

キレート：基質のモル比 = 3 : 2。

上段にまとめられた実験結果は最高の立体特異性をもつよう反応条件を最適化しようとする試みを全く行なわずに得られたものである。

例 4

水の 102.0 g に対し 11.4 g (1 モル) の trans-DACH および 15.0 g の D-酒石酸を加え、その熱溶液を電熱に加熱し、次に 0℃ に冷却した。第 1 収量部分の DACH 酒石酸塩が分離し、これを戻して回収した。収量 62.2 g (25.6%)。その母液から減圧下に 53.7 g の水を除いて濃縮すると、第 2 収量部分の DACH 酒石酸塩が分離した。収量 11.55 g (第 1 収量 + 第 2 収量の収率 = 27.8% 収率)。

第 2 収量部分の母液に対しさらに 10.8 g の D-酒石酸を 4.5 ml の水と共に加え、その熱溶液に 2 l の 95% エタノールを滴加した。その熱溶液を極めて徐々に室温に冷却し、最後に 0℃ とし、その温度に 48 時間保つた。DACH 酒石酸の鋭い針状結晶を分離して回収し、真空中に 50℃ で乾燥した。収量 191.2 g (0.46 モル)。

$[\alpha]_{589}^{23} = +24.7^\circ$ (C = 5.1, H₂O)。

DACH 酒石酸塩を NaOH 水溶液に溶解し、蒸発する (H)DACH をその混合物から水蒸気蒸発して希 HCl 中に導いた。水蒸気蒸発物の一部を蒸発させてもけや (H)DACH · 2HCl が得られなくなるまで水蒸気蒸発を繰り返した。全部で 11.8. 5 g の副製未導出 (H)DACH · 2HCl が得られ、それを水から再結すると 5.3 g の再結生成物 (第 1 収量) を得た。 $[\alpha]_{589}^{22} = +9.5^\circ$ (C = 2.0, H₂O)。この物質を再び水から分別結晶させ、1.8. 8 g の生成物を得た。これは $[\alpha]_{589}^{25} = +11.0^\circ$ (C = 2.0, 2, H₂O) を示した。もう一度再結すると「1.8. 7 g の (H)DACH · 2HCl ($[\alpha]_{589}^{25} = +11.0^\circ$) + 5 g の (H)DACH · 2HCl ($[\alpha]_{589}^{25} = +10.6^\circ$)」から出発して $[\alpha]_{589}^{25} = +12.2^\circ$ (C = 21.86, H₂O) を有する物質が得られ、3 回再結の (H)DACH · 2HCl が 11.4 g となつた。 $[\alpha]_{589}^{25} = +12.2^\circ$ の (H)DACH · 2HCl は 78% の光学純度に相当する。したがつて例 1 および例 2 の結果は、

そのままでの H-D A C H の分別結晶化法が先行技術。
H-D A C H の酸性性質を用いて水から化学的不純物 (H-D A C H · 2HCl) を分別結晶化する方法よりも有効で、より高収率でさらにほとんど化学的に純粋な H-D A C H を与えることを示している。

例 5

容積 300 ml の攪拌オートクレーブに 23.3 g (80 ミリモル) の N-(2-ブロムエチル) フタルイミドを入れ、そのオートクレーブを真空にし、9.12 g (80 ミリモル) の H-D A C H を 100 ml の無水エタノール (1 g の C₁₄H₃₀ 含有) に溶解した溶液を加えた。オートクレーブを攪拌しながら 100 °C に 2.5 時間加熱し、その後さらに 130 °C に 3 時間加熱した。そこでガスクロマトグラフィで反応混合物の試料を分析すると反応は完了しているとみとめられた。反応混合物をオートクレーブから圧出し、オートクレーブを 100 ml の無水エタノールで洗浄した。エタノール醇液を合わせ、減圧下に蒸発乾固すると 30.5 g の粗製品が得られた。これに 150 ml の水を

52

上述の実験操作を、12 g の H-D A C H と 4.0.66 g の N-(2-ブロムエチル) フタルイミドを用いて繰り返し、続いてエシュワイヤークラークのメチル化工程に 1.15 ml のギ酸、2.7 g の NaHCO₃ および 50 ml のホルムアルデヒドを用いた。粗製のメチル化生成物はガスクロマトグラフィ分析で第 1 回試験と同様の組成を示した。

両方の試験から得られた粗製品を合わせて蒸留した。留分(I)：沸点 68 °C / 3.5 ml，重量 11.9 g；留分(II)：沸点 69 °C / 3.4 ml，重量 3.4 g および留分(III)：沸点 70 ~ 99 °C / 3.4 ~ 1.4 ml，重量 5.4 g が得られた。ガスクロマトグラフィ分析によつて次の組成が示された：留分(III)、0.5% の A、9.0.9% の B、4.5% の C、0.3% の D；留分(II)、0.6% の A、9.1.7% の B、6.4% の C、0.3% の D；留分(I)、0.5% の A、2.9.4% の B、7.5% の C および 6.1.7% の D。

留分(III) (5.4 g) に対し 9.73 g のヘキサンおよび 2.20 g の NaI を加えて混合物を

53

特許 第49-55629(16)
より (K 150 ml の 12 NHCl を加え、その混合物を 2 時間還流下に加熱した。

この加水分解反応混合物を水浴中で冷却し、沈殿したフタル酸を分離した。重量 1.2.1 g。その醇液を揮発分が除かれなくなるまでロータリー エバボレーターで減圧下に蒸発し、その残分に 8.6 ml の 90% キ酸水溶液と 20 g の NaHCO₃ とを徐々に添加した。混合物を 80 °C に加熱し、そこで 3 月の 4.0 ml ホルムアルデヒド水溶液を段階下しながら添加した。反応混合物を攪拌下に 3.6 時間還流加熱し、23 ml の 12 NHCl を加え、再び減圧下に蒸発した。50 ml の水を加え、続いてさらに減圧下に蒸発し、その残分を過剰の 50% NaOH 水溶液で塩基性にし、遊離した有機生成物を 4 回、各 50 ml のヘキサンで抽出して回収した。ヘキサンを蒸発すると 4 成分を含む粗製品が得られた。ガスクロマトグラフィ分析によると無溶剤に換算して 10.1% の A、8.0.7% の B、4.2% の C、および 5.07% の D であつた。成分(II)は H-T M C H O と同定された。

54

攪拌した。周期的なガスクロマトグラフィ分析によつて溶液中に残留する成分(II)の量は減少していくことがわかつた。1.8 時間後にその混合物を通過し、重量 4.76 g の固型残留物を過剰の NaOH 水溶液に加え、各 2.5 ml ずつのヘキサンで 3 回抽出した。抽出液を合わせ乾燥し真空中にヘキサンを除去した。透明な無色の液体が 2.5.8 ml 無り、それをガスクロマトグラフィ分析すると 9.9% 強の純粋な(II)であつた。この物質は 1.00 MHz の NMR スペクトル分析および元素分析 (C₁₃H₂₉N₃) としての理論値：C, 6.8.67%；H, 12.85%；N, 18.48%；実測値：C, 1.69.32%；H, 13.00%；N, 17.36%) によつて H-Trans-1,2,-N,N,N'-トリメチル-N'-(メチルアミノエチル)シクロヘキサンジアミン (H-PM-1,2-C HD) であることが示された。この化合物についてペークン・エクマー・モデル 141 のポラリメータで 10 cm ミクロチューブを用いて測定したところ、[α]₅₄₆²⁵ = -13.95°、[α]₅₆₈²⁵

= -29.3リ (C = 0, 2473.8, 5.4%ベンゼン)を示した。

トルエン (2 J ml) に対し 1.93 ml の H-P M-1, 2-CHO および 0.45 ml の LiAlH₄ を加え、混合物を室温で一夜攪拌し、精製した。沪液の一部を蒸発すると 0.32 g の H-PM-1, 2-CHO + LiAlH₄ の白色固体が得られた。約 6 ミリモルの H-PM-1, 2-CHO を含むと推定される残りの沪液を -80°C に冷却し、2.12 g (16.5 ミリモル) の 2-オクタノンをトルエン中に溶解して 20 ml とした液を上記の残留沪液に対して攪拌下に 1 時間にわたって徐々に加えた。その反応混合物を -75 ~ -80°C で 1.5 分間保ち、徐々に 0°C まで温められた。水を加えるとガスが発生した。次に 5.5 ml の 0.5 NHCl を添加し、有機相を分離し 1.5 ml の NaHCO₃ 溶液および 1.5 ml の水で洗浄した。Na₂SO₄ 上で乾燥した後、生成物から減圧下にトルエンを除去した。得られた油状物はガスクロマトグラフィ分析によれば 2-オクタノンを含まず、[α] ₅₄₆²⁵ = -0.32°

= ±49.5° (J. Org. Chem. 第 36 卷 第 2
1971 年参照)。

特許 第 49-15629 (17)
(C = 13.4, ベンゼン) を示し、2-オクタノールとして 2.7% の光学純度に相当した。

例 6

フェニルトリフエニルシリルケトン [C₆H₅SO₃ (C₆H₅)₃] の 1.09 g (3 ミリモル) を 2.0 ml のトルエンに溶解し、その溶液を -75°C に冷却した。冷却された溶液に対し 1.5 ミリモルの H-TMC-HD + LiAlH₄ (トルエン溶液として) を攪拌下に滴下しながら添加した。H-TMC-HD + LiAlH₄ 溶液の添加終了後にその反応混合物を -80 ~ -75°C で 30 分間攪拌し、0°C まで温めさせ、そこで水と 2.0 ml の 1 N 酢酸とを用いて加水分解した。有機相を分離し、2.0 ml の 1 NHCl で 2 回、2.0 ml の飽和 NaHCO₃ 溶液で 1 回、2.0 ml の水で 1 回抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。減圧下にトルエンを蒸発させると油状物を生じそれをスパークルでこすると固化した。その生成物、C₆H₅CHOHSI (C₆H₅)₃ はその重量 1.1 g であり [α] ₅₈₉²² = -6.91° を示したが、それは 1.4% の光学純度に相当する。文献 値では [α] ₅₈₉²²

57

5.添附書類の目録

(1) 明細書	1通
(2) 図面	4通
(3) 許任状及証文	各 1 通
(4) 优先権証明書及証文	各 1 通
(5) 出願実査結果	1通
(6) 法人登録証明書及証文	各 1 通

6.前記以外の発明者、特許出願人および代理人

(1) 発明者

住所 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ブレイン
フィールド ウォテヌング オータウッド
ロード / 75

氏名 アーチー ダブリュー ランガー ジュニア

(2) 特許出願人

住所 (居所)

氏名 (名称) なし

代表者

国籍

(3) 代理人

住所 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 電話 (03) 201-3747

氏名

同 (6000) 弁理士 熊 介



同 (6254) 弁理士 山 本



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.